



DYSLIPIDEMIES

Item 223



Pr Bertrand CARIOU, MD-PhD

Dr Sarra SMATI GRANGEON, MD-PhD

Dr Emeric SCHARBARG, CCA-HU

L'institut du thorax,

INSERM, CNRS, Université de NANTES,

CHU de NANTES

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Évaluation du risque cardiovasculaire global	
A	Définition	Connaître les trois grands types de dyslipidémies	Hypercholestérolémie pure, hypertriglycéridémie pure, hyperlipidémie mixte
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les relations entre lipides et athérosclérose	
A	Dépistage	Quand dépister une dyslipidémie ?	
A	Diagnostic positif	Diagnostic positif et classification des dyslipidémies	Exploration d'une anomalie lipidique, valeurs seuils, classification simplifiée
A	Contenu multimédia	Connaître les manifestations cliniques des dyslipidémies : xanthélasma	
A	Étiologie	Connaître les principales causes d'hyperlipidémies secondaires	Endocrinopathies, maladies rénales, atteintes hépatiques, médicaments
B	Examens complémentaires	Quel bilan biologique faire à la recherche d'une dyslipidémie secondaire	
A	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des dyslipidémies	
A	Prise en charge	Connaître les règles hygiénodietétiques	Recommandations diététiques adaptées en cas de dyslipidémies

Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables et non modifiables sont représentés dans la [figure 9.1](#) (Afssaps, 2005).

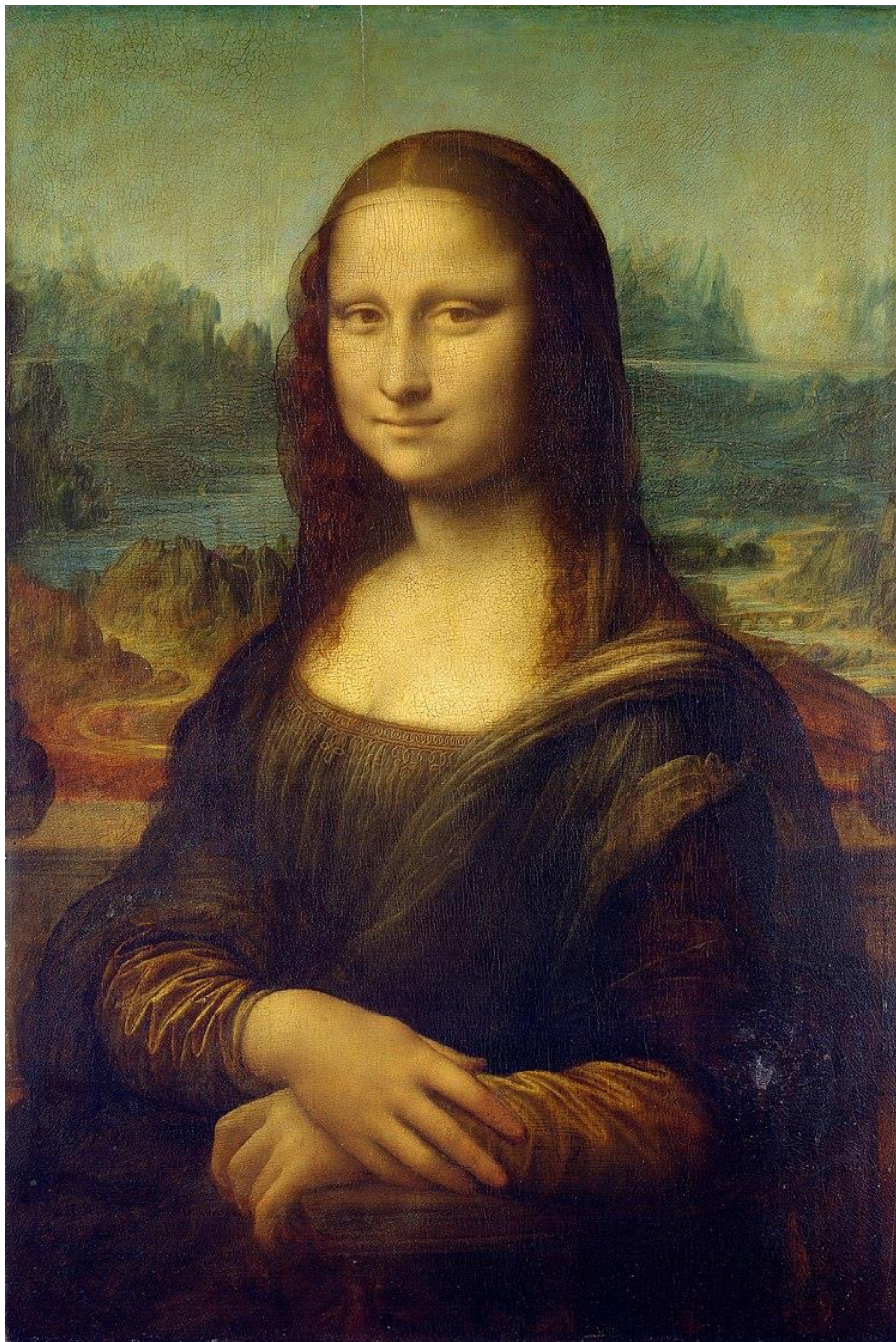
Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
Antécédents personnels familiaux Âge Sexe masculin	Tabagisme LDLc ↑ HDLc ↓ HTA Syndrome métabolique Diabète Insuffisance rénale chronique

Fig. 9.1



Présentation synthétique des principaux facteurs de risque cardiovasculaire.

(Source : CEEDMM, 2021.)



Mona Lisa,
Leonard De Vinci
1503





Dossier progressif 1.

Un homme âgé de 33 ans vous consulte pour la première fois pour un bilan médical systématique dans le cadre de l'obtention d'une assurance de prêt bancaire. Il n'a pas d'antécédent particulier et ne prend aucun traitement. Il fume 15 cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans.

A l'interrogatoire, il mentionne que son père est décédé d'une « crise cardiaque » à l'âge de 47 ans et qu'un des ses oncles paternels vient de subir un triple pontage coronarien à l'âge de 58 ans.

L'examen clinique, notamment cardiovasculaire est sans particularité.

La pression artérielle est à 125/70 mm Hg.

Le poids est de 69 kgs pour une taille de 1,73m soit un IMC à 23 kg/m².

Question 1 (QRM). Quelles pathologies pourraient être responsables de son antécédent familial de maladie cardiovasculaire (i.e. cardiopathie ischémique) prématuré?

1. Hypercholestérolémie familiale
2. Hyperchylomicronémie familiale
3. Augmentation très importante de la Lp(a)
4. Dyslipidémie familiale combinée (dysbétalipoprotéïnémie)
5. Hypobétalipoprotéïnémie familiale (LDL-C bas)

Question 1 (QRM). Quelles pathologies pourraient être responsables de son antécédent familial de maladie cardiovasculaire (i.e. cardiopathie ischémique) prématuré?

- 1. Hypercholestérolémie familiale**
2. Hyperchylomicronémie familiale
- 3. Augmentation très importante de la Lp(a)**
- 4. Dyslipidémie familiale combinée (dysbétalipoprotéïnémie)**
5. Hypobétalipoprotéïnémie familiale (LDL-C bas)

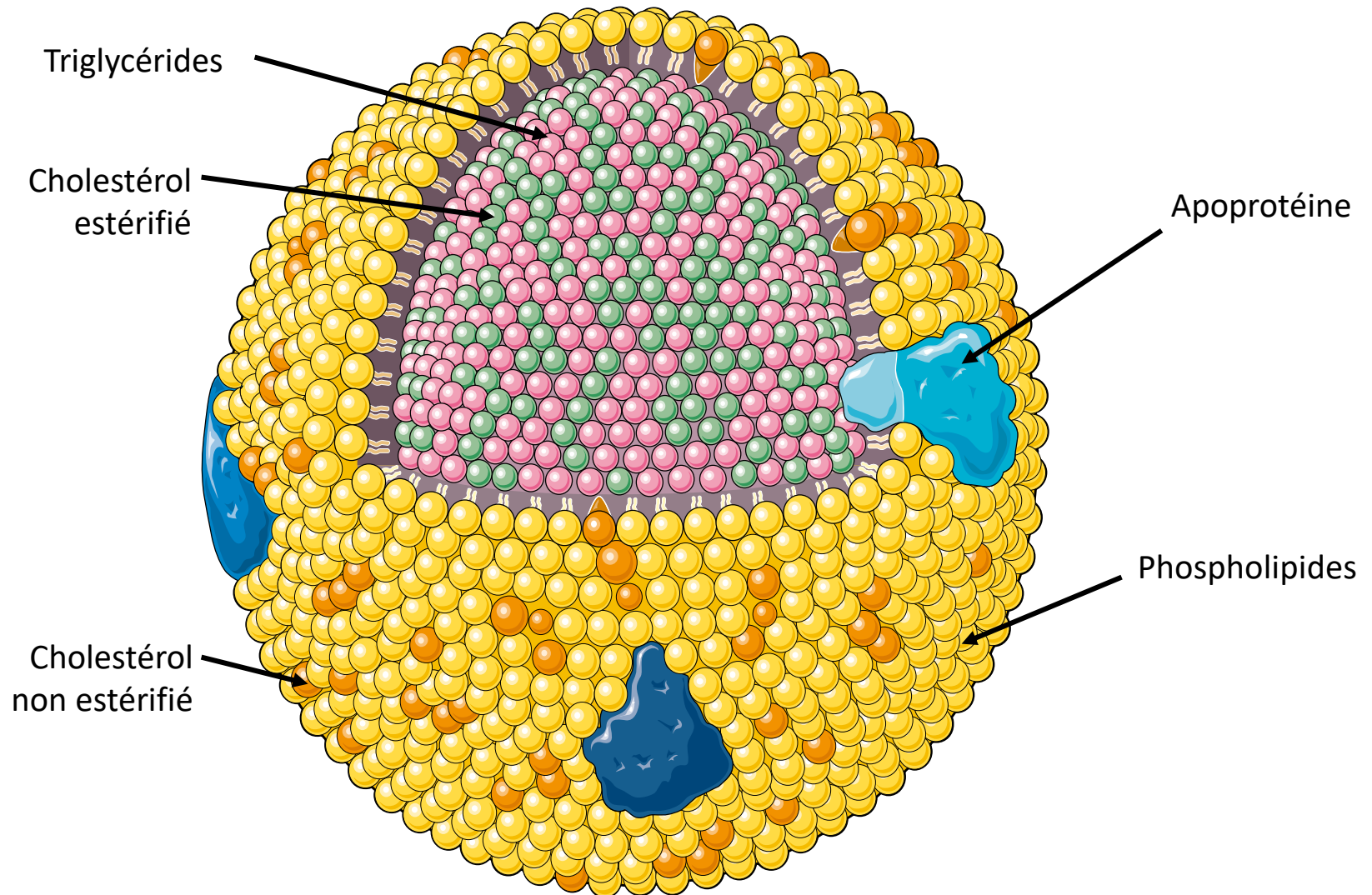
Classification de Fredrickson: OMS

Classification Fredrickson	Classification génétique	lipoprotéines	lipides	Apolipoprotéines	Age d'apparition	Pouvoir athérogène
I	<ul style="list-style-type: none"> •Déficit en Apo CII •Non-activation de la lipoprotéine-lipase •Non-métabolisme des chylomicrons 	Chylomicrons ↑ HDL ↓ LDL ↓ VLDL ↓	Triglycérides ↑↑↑	AI ↓ AII ↓ B ↓ CII	Nourrisson Enfant	Faible
IIa	<ul style="list-style-type: none"> •Hypercholestérolémie familiale •Déficiency des récepteurs des LDL 	LDL ↑	Cholestérol ↑↑↑	B ↑	Adolescent	Très élevé
IIb	Hyperlipoprotéinémie mixte (ou combinés)	VLDL ↑ LDL ↑	Cholesterol ↑↑ Triglycérides ↑↑	A ↓ B ↑ CII/CIII ↓	Adulte	Élevé
III	Dysbeta-lipoprotéinémie familiale	VLDL anormale IDL ↑ LDL ↓	Cholestérol ↑↑ Triglycérides ↑↑	C, E ↑	Adulte	Élevé
IV	Hypertriglycéridémie familiale d'origine endogène	VLDL ↑	Triglycérides ↑↑ Cholestérol = ou ↑	CII/CIII ↓	Adulte	Élevé
V	Hypertriglycéridémie mixte (endogène + exogène)	Chylomicrons ↑ VLDL ↑	Triglycérides ↑↑↑	CII/CIII ↓ E ↑	Adulte	Variable
IIa, IIb, IV, V	Hyperlipoprotéinémies mixtes	variable	Triglycérides ↑ Cholestérol ↑	variable	variable	Variable

Classification simplifiée

Classification simplifiée	Classification de Fredrickson
Hypercholestérolémie pure	Hypercholestérolémie pure familiale (IIa) Hypercholestérolémie pure polygénique (IIa)
Hypertriglycéridémie pure	Hyperchylomicronémie (I) Hypertriglycéridémie familiale (IV) Hyperlipidémie de type V (I + IV)
Hyperlipidémie mixte	Hyperlipidémie familiale combinée (IIb ou IIa ou IV) Dysbêtalipoprotéïnémie (III)

Le cholestérol et les triglycérides sont véhiculés dans le sang sous forme de lipoprotéines



Les lipoprotéines à apolipoprotéines B et A1

L'apolipoprotéine B est un reflet
des particules athérogènes:
principalement des LDL

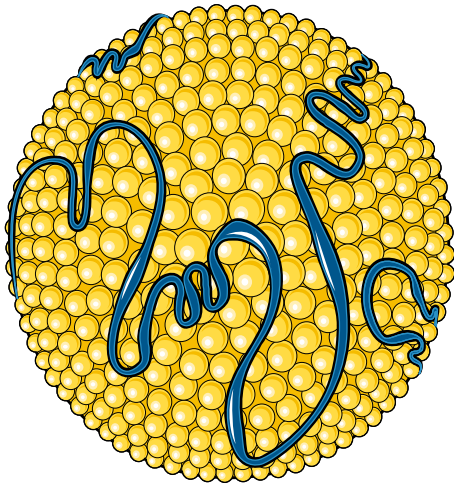
L'apolipoprotéine A1 est un reflet
des particules anti-athérogènes:
les HDL

Taille: 75-1200nm
Ratio
Chol/TG: 1/19
Densité: 0,93

30-80nm
1/3,3
0,93-1,006

18-27nm
1/0,23
1,019-1,063

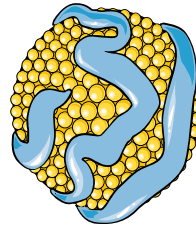
>12nm
1/0,22
>1,063



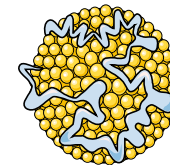
Chylomicrons



VLDL



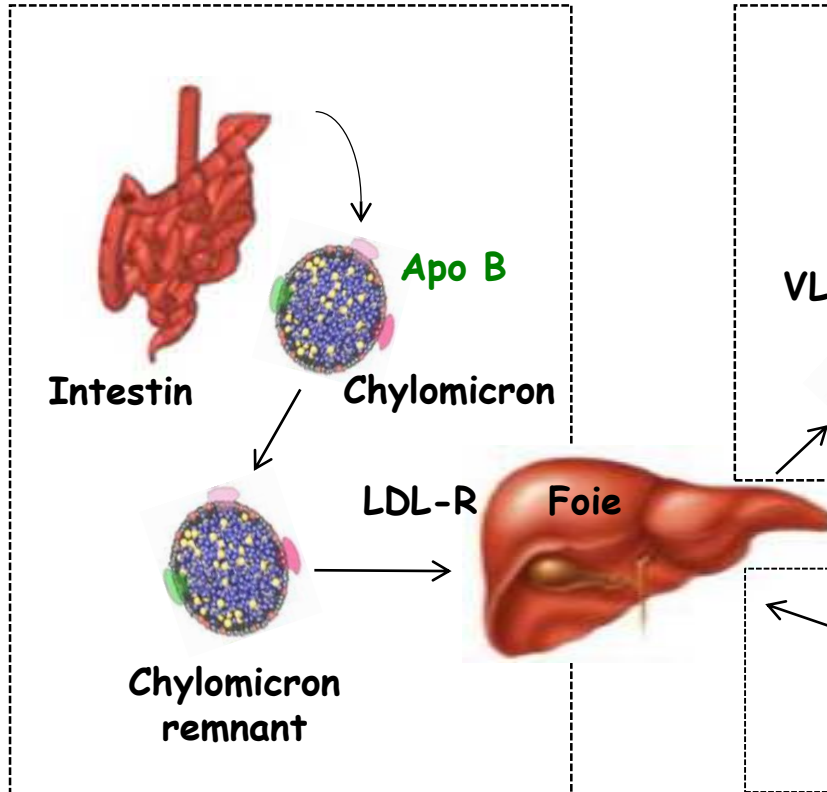
LDL



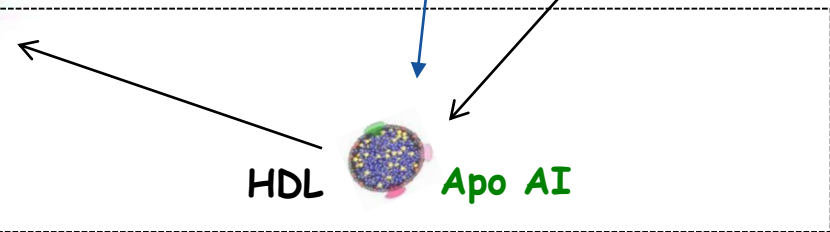
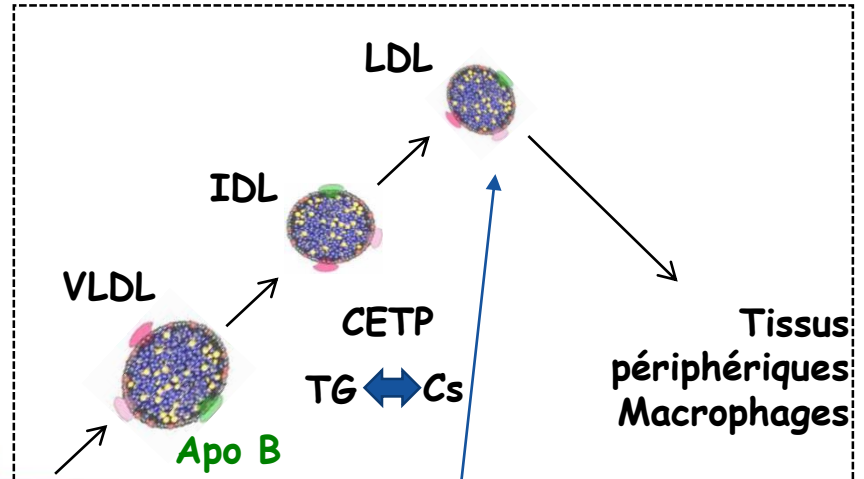
HDL

Le métabolisme des lipoprotéines

La voie exogène



La voie endogène



La voie du transport inverse

Dossier progressif 1.

Le patient revient vous consulter 2 semaines plus tard avec les résultats de son bilan biologique.

Le ionogramme sanguin est normal avec une créatinémie mesurée à $75 \mu\text{mol/L}$ (DFG estimé à 114 mL/min selon la formule CKD-EPI).

Le bilan hépatique est normal (transaminases, GGT et PAL).

La glycémie à jeun est à 0.91 g/L .

Le bilan lipidique (EAL_: exploration d'anomalie lipidique) est le suivant :

cholestérol total = 3.15 g/L

triglycérides = 1.09 g/L ;

HDL-cholestérol = 0.57 g/L

LDL-cholestérol = 2.36 g/L

Question 2 (QRU). Quelle est votre principale hypothèse diagnostique?

1. Dyslipidémie combinée familiale
2. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote
3. Hypercholestérolémie familiale homozygote
4. Hypercholestérolémie secondaire
5. Hypercholestérolémie « alimentaire »

Question 2 (QRU). Quelle est votre principale hypothèse diagnostique?

1. Dyslipidémie combinée familiale
2. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote**
3. Hypercholestérolémie familiale homozygote
4. Hypercholestérolémie secondaire
5. Hypercholestérolémie « alimentaire »

Question 3 (QRM). Quels sont les causes d'hypercholestérolémie secondaire?

1. Hypothyroïdie
2. Hyperthyroïdie
3. Cytolyse hépatique
4. Cholestase hépatique
5. Syndrome néphrotique

Question 3 (QRM). Quels sont les causes d'hypercholestérolémie secondaire?

1. **Hypothyroïdie**
2. Hyperthyroïdie
3. Cytolyse hépatique
4. **Cholestase hépatique**
5. **Syndrome néphrotique**

Causes d'hypercholestérolémie secondaire

- hypothyroïdie ;
- insuffisance rénale et/ou syndrome néphrotique ;
- cholestase et/ou pathologie hépatique (cirrhose biliaire primitive en particulier) ;
- lymphome ou gammapathie monoclonale ;
- anorexie mentale ;
- estroprogestatifs.

Question 4 (QRM). Dans l'hypothèse d'une hypercholestérolémie familiale, quels examens réalisez vous pour confirmer le diagnostic?

1. Enquête familiale
2. Diagnostic génétique
3. Score clinico-biologique (Dutch Clinic Lipid Score)
4. Ponction biopsie de foie
5. Aucun examen supplémentaire n'est nécessaire

Question 4 (QRM). Dans l'hypothèse d'une hypercholestérolémie familiale, quels examens réalisez vous pour confirmer le diagnostic?

- 1. Enquête familiale**
- 2. Diagnostic génétique**
- 3. Score clinico-biologique (Dutch Clinic Lipid Score)**
4. Ponction biopsie de foie
5. Aucun examen supplémentaire n'est nécessaire

IDENTIFIER LES PATIENTS FH

(hypercholestérolémie familiale)

- ATCD familiaux d'hypercholestérolémie (génétique) et cardio-vasculaires
- ATCD cardio-vasculaire précoce (cardiopathie ischémique, mort subite)
- Xanthomes tendineux
- Cs Total > 310 mg/dl (EAS) , **LDL-CS > 190 mg/dl (NSFA)**
- (enfants: Cs Total > 230 mg/dl; LDL-Cs > 160 mg/dl)

Figure 1. Manifestations cliniques de l'hypercholestérolémie familiale



Xanthomes tendineux



Xanthelasma



Arc cornéen

Critères pour établir un score (à chaque critère correspond un nombre de points) **Points**

▪ Antécédents familiaux

- Parent au premier degré avec maladie coronarienne ou vasculaire prématurées (homme < 55 ans, femme < 60 ans) 1
- Parent au premier degré avec LDL-C > 95° percentile 1
- Parent au premier degré avec xanthomes tendineux et/ou arc cornéen 2
- Enfant < 18 ans avec LDL-C > 95° percentile 2

▪ Antécédents personnels

- Maladie coronaire prématurée (homme < 55 ans, femmes < 60 ans) 2
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou cérébrale prématurée 1

▪ Signes cliniques

- Xanthomes tendineux 6
- Arc cornéen avant 45 ans 4

▪ Données biologiques

- LDL-cholestérol > 3.30 g/l (> 8.5 mmol/l) 8
- LDL-cholestérol 2.50 – 3.29 g/l (6.5 – 8.4 mmol/l) 5
- LDL-cholestérol 1.90 – 2.49 g/l (5.0 – 6.4 mmol/l) 3
- LDL-cholestérol 1.55 – 1.89 g/l (4.0 – 4.9 mmol/l) 1

▪ Analyses ADN

- Mutations génétiques identifiées 8

Diagnostic

- Certain si score > 8
- Probable si score 6 – 7
- Possible si score 3 – 5

Question 5 (QRM). Quels sont les gènes causaux de l'hypercholestérolémie familiale?

1. Récepteur au LDL (LDLR)
2. Lipoprotéine lipase (LPL)
3. Apolipoprotéine B (APOB)
4. PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine kexine type 9)
5. Lp(a)

Question 5 (QRM). Quels sont les gènes causaux de l'hypercholestérolémie familiale?

- 1. Récepteur au LDL (LDLR)**
2. Lipoprotéine lipase (LPL)
- 3. Apolipoprotéine B (APOB)**
- 4. PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine kexine type 9)**
5. Lp(a)

Question 6 (QRU). Quelle est la fréquence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dans la population Française?

1. 1/100
2. 1/300
3. 1/1000
4. 1/10 000
5. 1/100 000

Question 6 (QRU). Quelle est la fréquence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote dans la population Française?

1. 1/100
- 2. 1/300**
3. 1/1000
4. 1/10 000
5. 1/100 000

Génétique

des hypercholestérolémies familiales

Transmission autosomique dominante

- FH hétérozygote : fréquence 1/300 – 1/500 +++
- FH homozygote : rarissime ($1/1.10^6$) et extrêmement sévère (DC CV < 20 ans)

3 gènes identifiés:

- LDL-R : 73.9% cas en France (données réseau national)
- Apo-B : 6.6% cas
- PCSK9 : 0.7% cas
- ? : 20% cas

Rarement, forme autosomique récessive = mutation du gène ARH codant pour LDL receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1)

**> 90% des cas ne sont pas diagnostiqués
=> enquête familiale +++++**

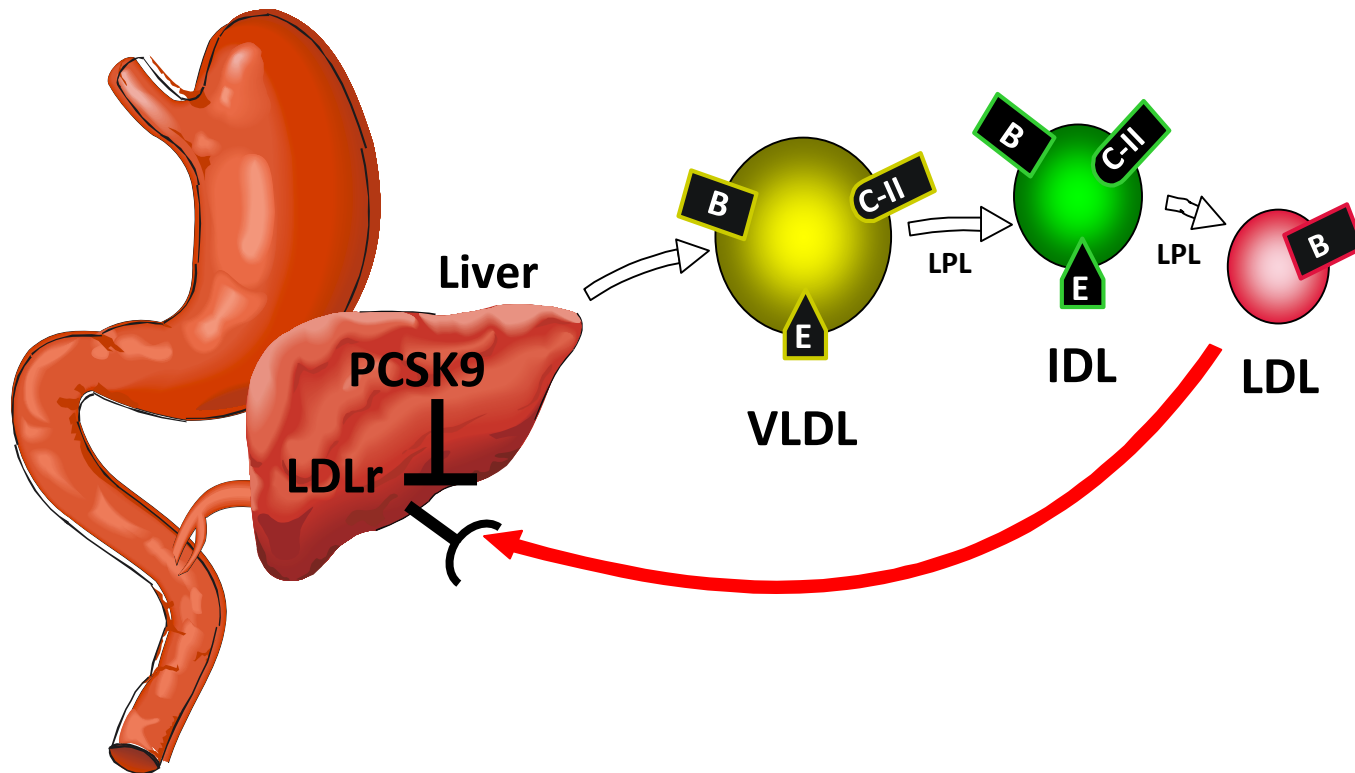
Hypercholestérolémie familiale

Mutations ● LDLr

● apoB

● PCSK9

*Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia.
Abifadel et al. Nat. Gen. 2003*



Question 7 (QRU). Quel est le principal risque à prendre en compte chez le patient ?

1. Anévrisme de l'aorte abdominale
2. Coronaropathie
3. AVC hémorragique
4. Pancréatite aïgue
5. Insuffisance rénale aïgue

Question 7 (QRU). Quel est le principal risque à prendre en compte chez le patient ?

1. Anévrisme de l'aorte abdominale
- 2. Coronaropathie**
3. AVC hémorragique
4. Pancréatite aïgue
5. Insuffisance rénale aïgue

Question 8 (QRM). Quel(s) examen(s) réalisez vous chez ce patient pour évaluer son risque Cardiovasculaire ?

1. Coroscanner
2. Epreuve d'effort
3. Score calcique coronaire
4. Equation de risque (SCORE)
5. Echo-doppler artériel des TSA & des Mb inf

Question 8 (QRM). Quel(s) examen(s) réaliser vous chez ce patient pour évaluer son risque Cardiovasculaire ?

1. Coroscanner
2. **Epreuve d'effort**
3. **Score calcique coronaire**
4. Equation de risque (SCORE)
5. **Echo-doppler artériel des TSA & des Mb inf**

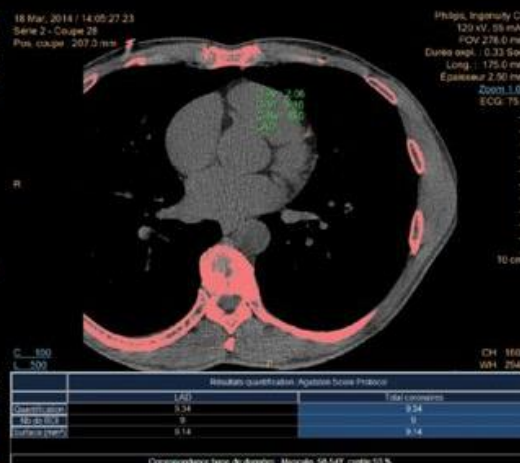
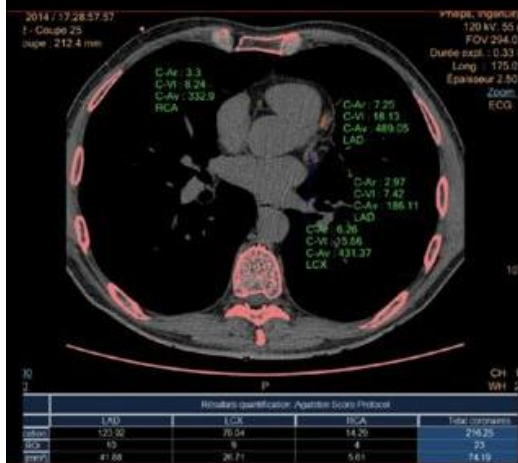
EVALUATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

- Notion de **durée d'exposition** (fausse les scores classiques++)
- Intérêt de doser la **Lp(a)**, mais traitements limités :
aphérèses, en attendant PCSK9 mab & anti-sens/siRNA anti-Lp(a)
- **Dépistage lésions athéromateuses** (consensus experts)
 - ECG de repos pour tous
 - Epreuve d'effort : > 40 ans, autre FDRV (Tabac), symptômes++, reprise activité physique
 - Doppler artériel TSA & Membres Inf: systématique > 40 ans?
 - Score calcique coronaire

Score calcique 234

Score calcique 9

Score calcique 1200



3 mn, 37 EU, reproductible, valeur pronostique

score calcique (EBT) et survenue d'événements cv

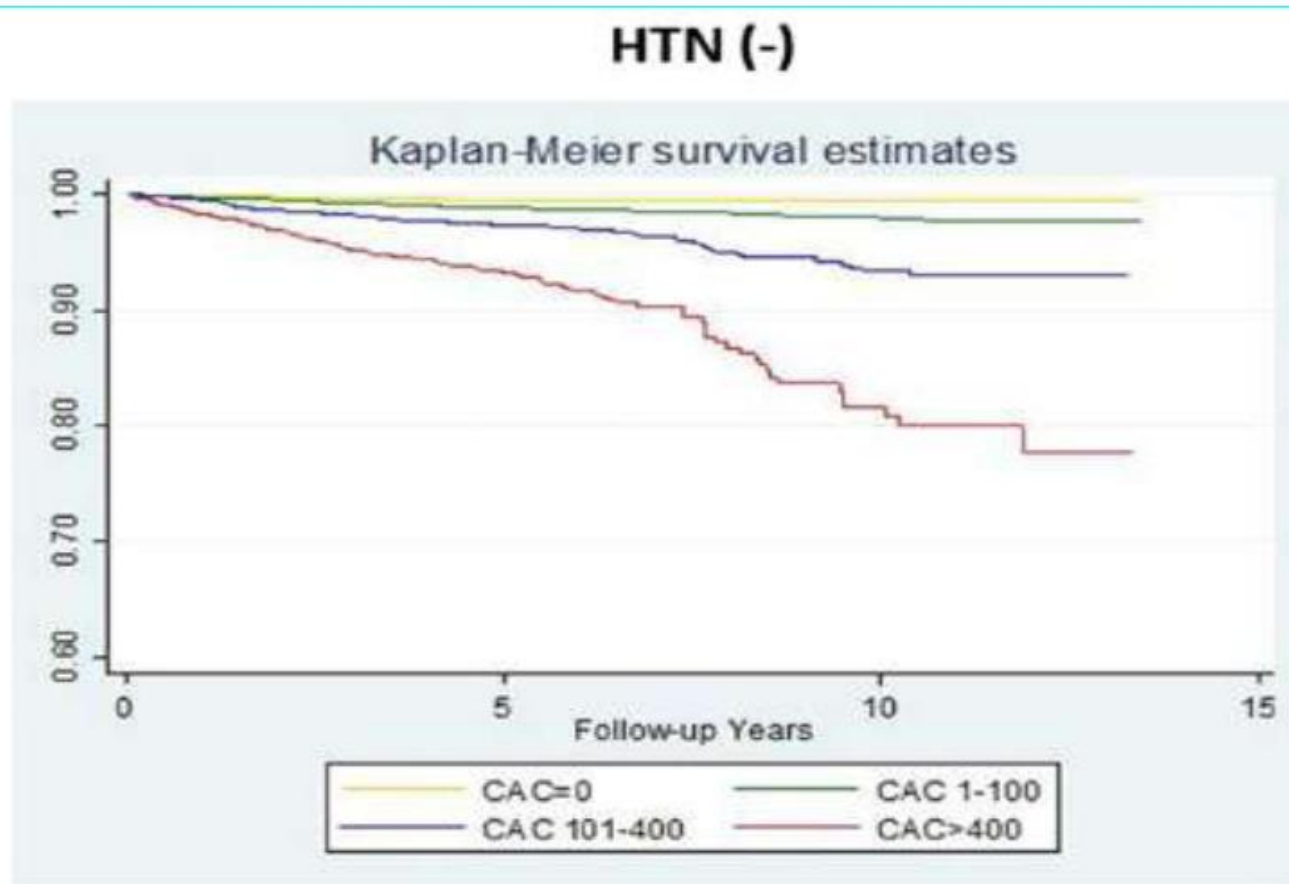


Fig 3. Cox proportional hazards survival ($n = 44,052$) by electron beam tomography

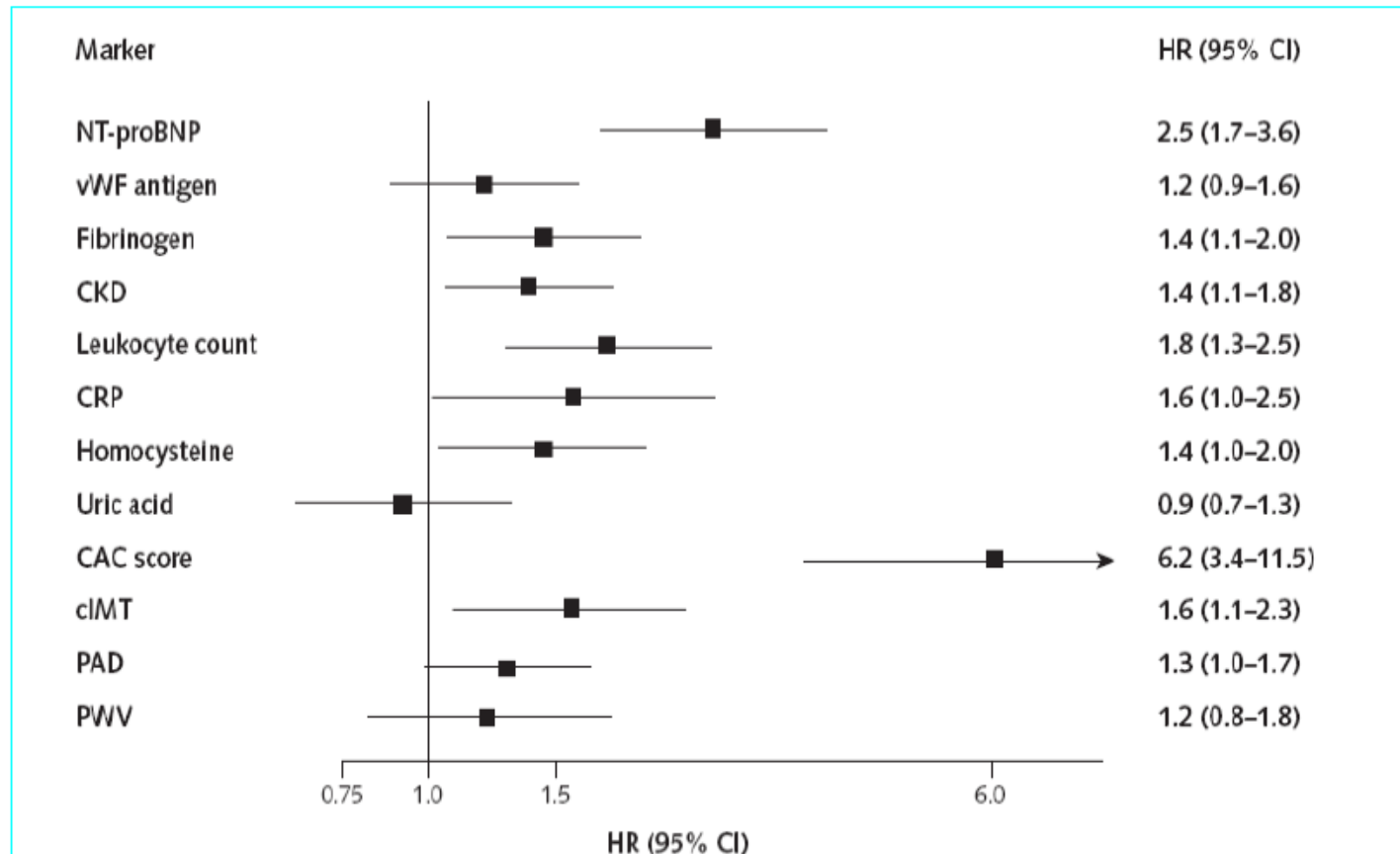
Adapted from Graham et al *Atherosclerosis* 225 (2012) 432-437

Evaluation of Newer Risk Markers for Coronary Heart Disease Risk Classification

A Cohort Study

Multivariable-adjusted HR for incident coronary heart disease.

Rotterdam 6.8 ans
20 perdus de vue!



Kavousis M et al Ann Int Med 2012

Question 9 (QRM). Quelle est votre attitude thérapeutique?

1. Arrêt du tabac
2. Fibrates
3. Statines
4. Aspirine 75 mg/j
5. Résines chélatrices d'acides biliaires (cholestryramine)

Question 9 (QRM). Quelle est votre attitude thérapeutique?

- 1. Arrêt du tabac**
2. Fibrates
- 3. Statines**
4. Aspirine 75 mg/j
5. Résines chélatrices d'acides biliaires (cholestryramine)

« Cholesterol burden »: le fléau du cholestérol

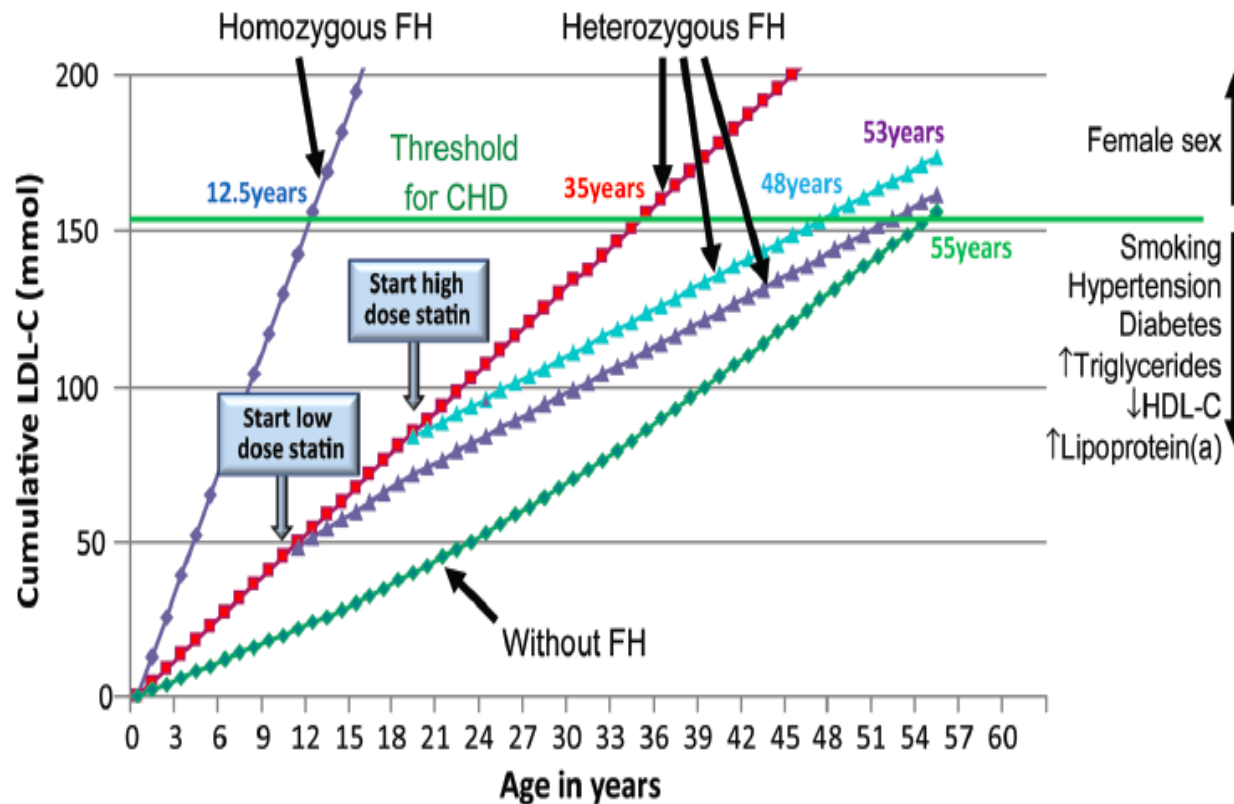
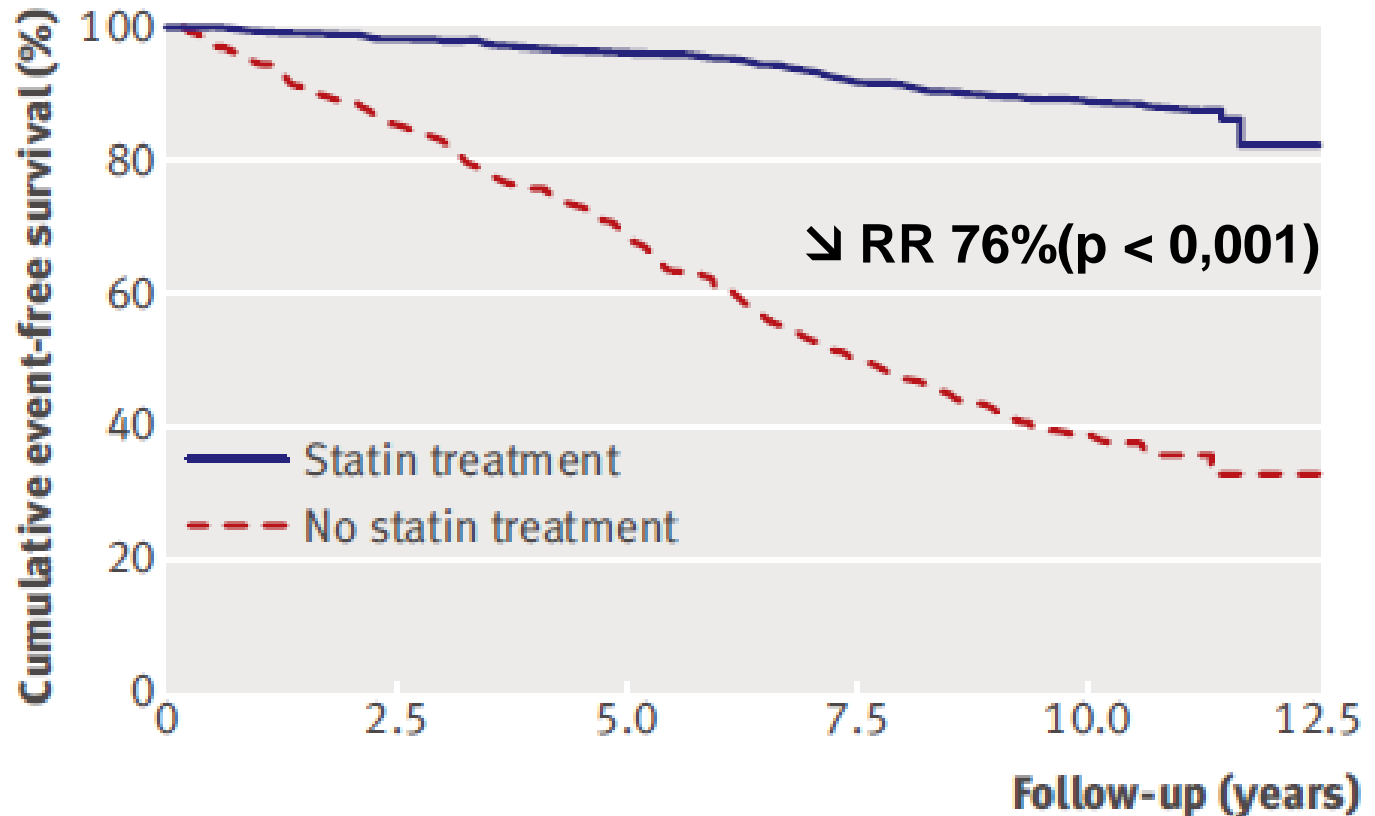


Figure 8 LDL cholesterol burden in individuals with or without familial hypercholesterolaemia as a function of the age of initiation of statin therapy. Data derived from Huijgen et al.²⁰ and Starr et al.²¹ LDL, low-density lipoprotein; LDL-C, LDL cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; CHD, coronary heart disease; FH, familial hypercholesterolaemia.

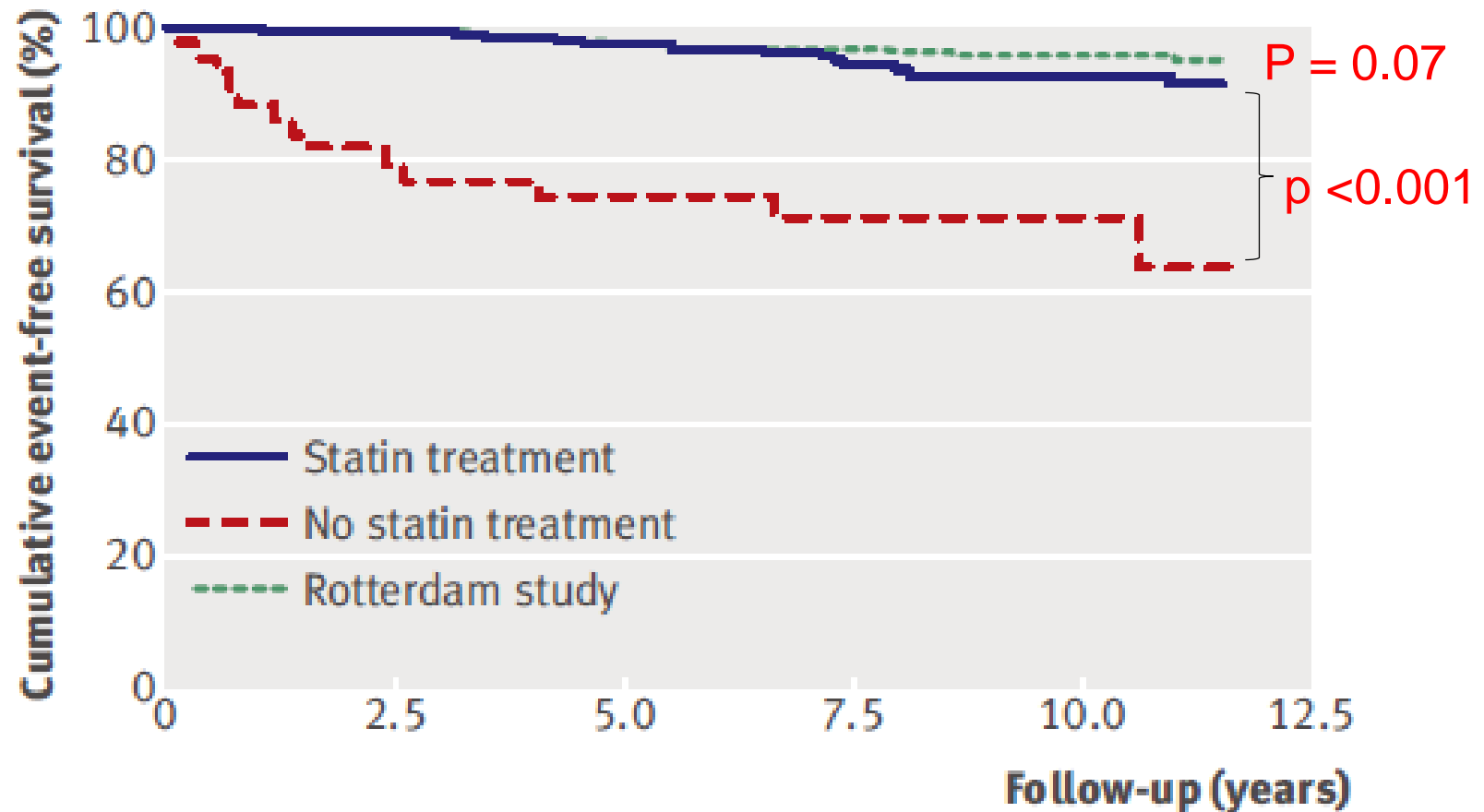
Etude de cohorte hollandaise

- 2146 patients avec HF hétérozygote et sans maladie coronaire avant le 1er janvier 1990
- un suivi moyen de 8,5 ans
- comparant les patients traités d'emblée par statine et ceux non traités (délai dans l'initiation de ce traitement)



Courbes de survie sans maladies coronaires

Etude de cohorte hollandaise



Courbes de survie sans IDM après 55 ans
Population générale (Rotterdam study).

Question 10 (QRU). Le patient revient vous consulter 8 semaines plus tard avec les résultats de son nouveau bilan lipidique sous atorvastatine 80 mg/j. Le LDL-C est à 1.39 g/l et le bilan hépatique est normal (absence de cytolyse). A l'interrogatoire, vous ne retrouvez pas de douleurs musculaires Quelle est votre attitude thérapeutique?

1. Pas de modification
2. Ajout de Questran
3. Ajout d'Ezetrol
4. Ajout de Fibrates
5. LDL-aphérèses

Question 10 (QRU). Le patient revient vous consulter 8 semaines plus tard avec les résultats de son nouveau bilan lipidique sous atorvastatine 80 mg/j. Le LDL-C est à 1.39 g/l et le bilan hépatique est normal (absence de cytolyse). A l'interrogatoire, vous ne retrouvez pas de douleurs musculaires Quelle est votre attitude thérapeutique?

1. Pas de modification
2. Ajout de cholestyramine
- 3. Ajout d'Ezetrol**
4. Ajout de Fibrates
5. LDL-aphérèses

QUELLES CIBLES DE LDL-C dans l'HF?

- **NSFA:**

TABLEAU I

Objectifs thérapeutiques chez les patients avec HF certaine

LDL-C	Catégories de patients
< 1,60 g/L	Jusqu'à 20 ans
< 1,30 g/L	Au-delà de 20 ans
< 1,00 g/L (idéalement < 0,7 g/L)	Au-delà de 20 ans et prévention secondaire ¹ Au-delà de 20 ans et présence d'un facteur de risque additionnel majeur Diabète Tabagisme HDL-C < 0,40 g/L Hypertension Lp(a) > 50 mg/dL Antécédents familiaux ² Au-delà de 20 ans et présence de xanthomes tendineux Au-delà de 20 ans et absence de traitement jusqu'à l'âge de 40 ans

+ NOTION DE BAISSSE DU LDL-C SOUS TRAITEMENT DE 50%

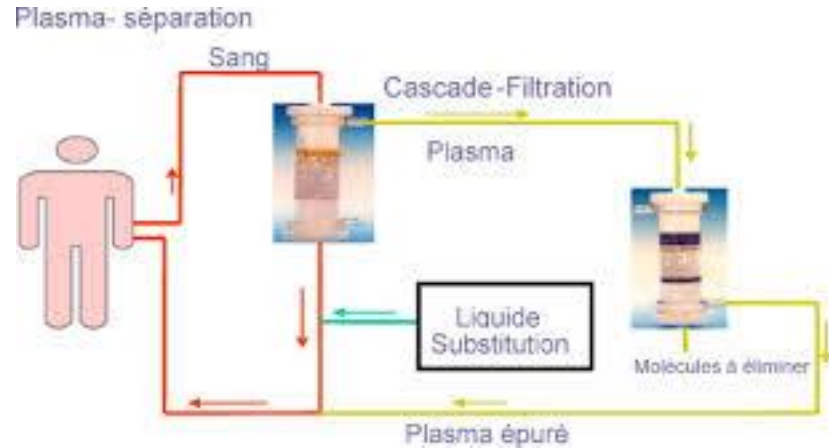
QUELLES CIBLES DE LDL-C dans l'HF?

- **EAS 2019: 3 cibles**
 - Enfants < 135 mg/dl
 - Adultes < 70 mg/dl (ou 50% de baisse // LDL-C maximal)
 - Prévention Il^{aire} et diabète (rare chez HF) < 55 mg/dl

CONSENSUS traitement médicamenteux chez FH

- **Statines à forte dose d'emblée** chez adulte: Atorva 80 mg/j , Rosuva 20-40 mg/j
=> baisse du LDL-C de 40 à 60%
- Si insuffisant:
 - i) **bithérapie avec Ezetimibe => baisse de 60-70%**
 - ii) trithérapie avec résines (colesevelam aux US, cholestyramine mais pas d'essais)
 - iii) Inhibiteurs de PCSK9 (anticorps anti-PCSK9)

LDL aphérèse



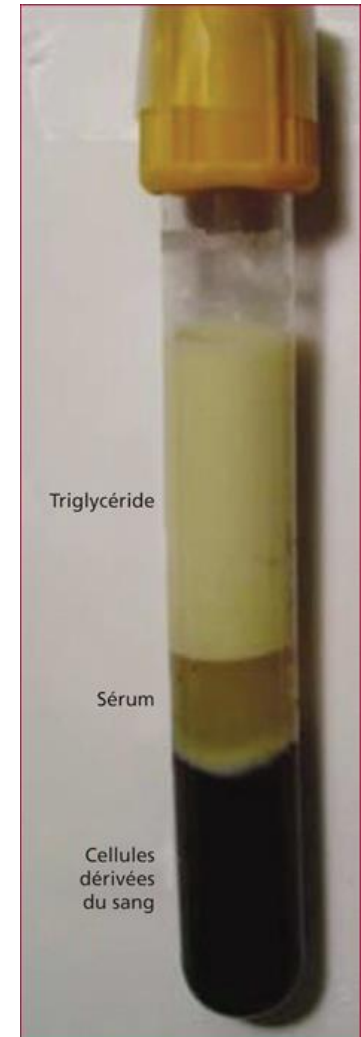
- HF homozygotes
- HF hétérozygotes
 - Sujets avec $\text{LDLc} > 2,00 \text{ g/L}$ en prévention **secondaire** sous traitement oral maximal
 - Sujets avec $\text{LDLc} > 3,00 \text{ g/L}$ en prévention **primaire** sous ttt max

Inhibiteurs de PCSK9: UN REMBOURSEMENT RESTREINT



- HF homozygotes
- HF hétérozygotes:
 - Sujets **avec LDLc > 2,00 g/L** en prévention secondaire sous ttt max traitement oral maximal
 - Sujets avec **LDLc > 3,00 g/L** en prévention primaire sous ttt max

LES HYPERTRIGLYCERIDEMIES



Prévalence des dyslipidémies

Dyslipidémie

Prévalence
chez des adultes européens

Hypercholestérolémies IIa

polygénique
monogénique

20-80%
0.2-0.4%

Hyperlipidémie combinée IIb

10%

Type III dysbétalipoprotéinémie

0.02%

Hypertriglycémie

type IV

1%

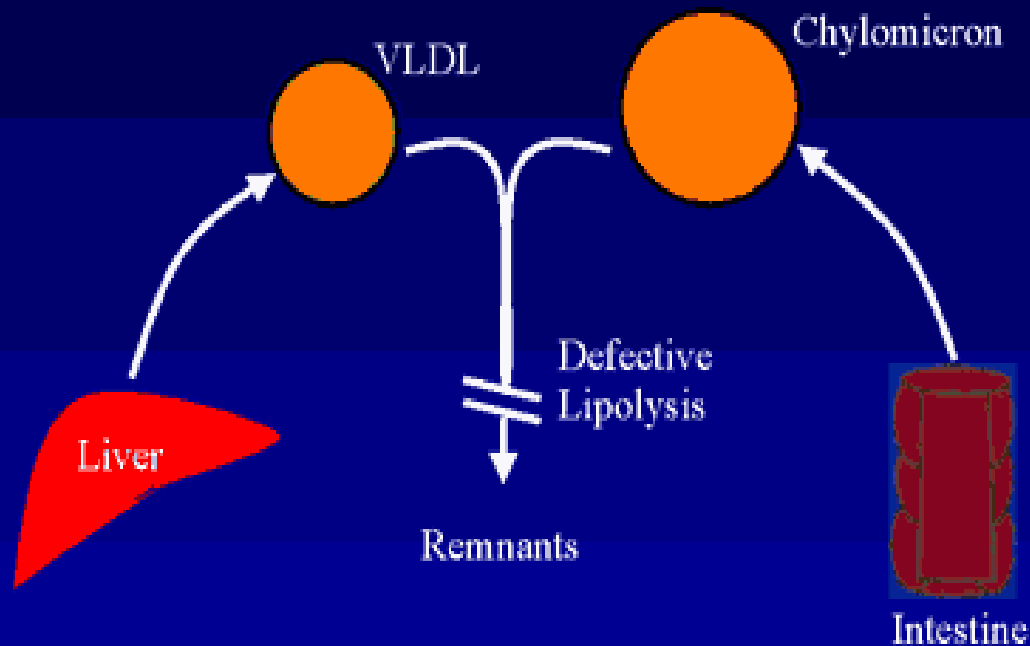
type I,V

0.1%

Hypoalphalipoprotéinémie

10-25%

Development of Hypertriglyceridemia



Miller M. University of Maryland, unpublished data, 1996.

Classification des hypertriglycéridémies

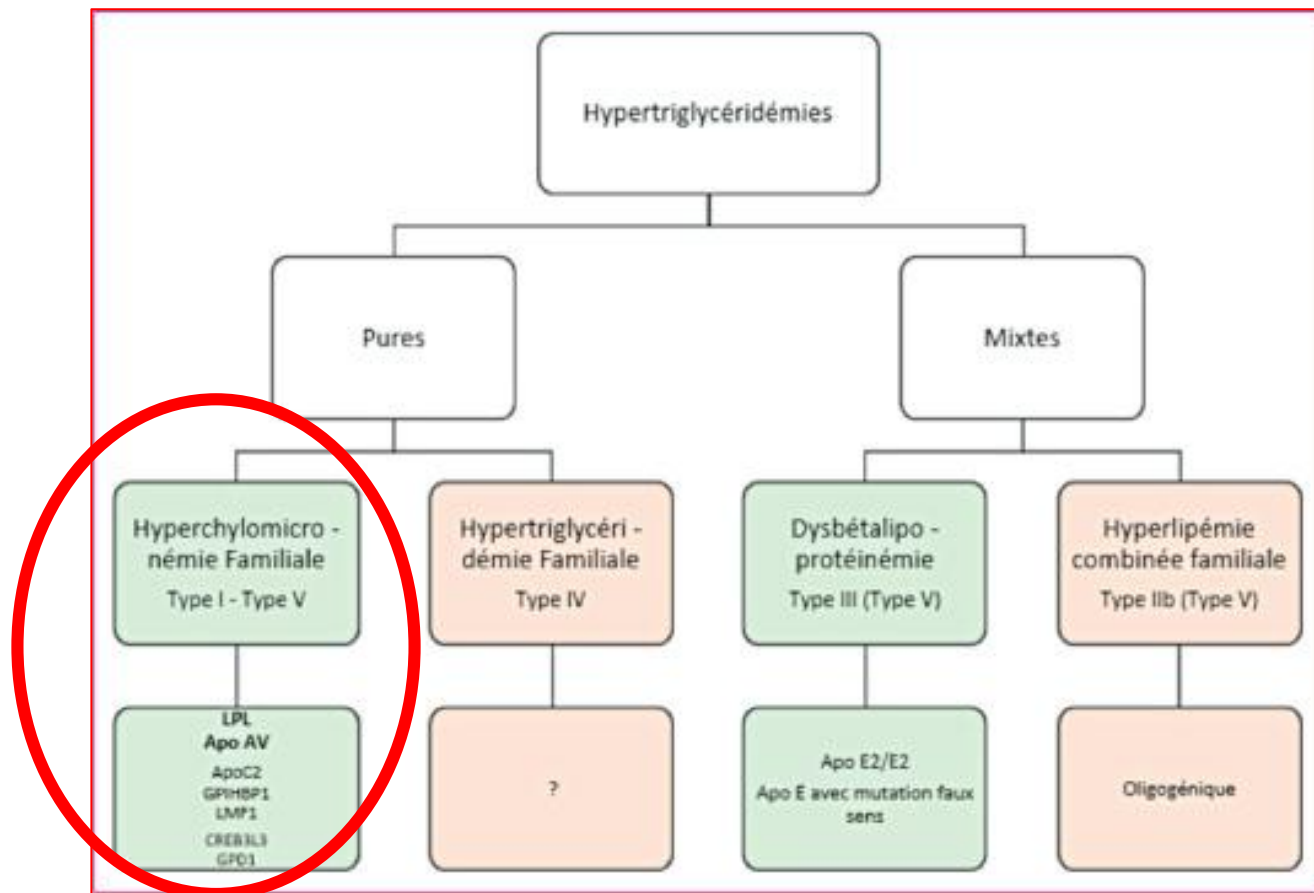


Tableau I - Classification des hypertriglycéridémies (Endocrine Society ; 2012).

Classification des troubles	Taux des triglycérides	Risque
– Normalité	< 1,50g/L	
– Forme mineure	1,50 à 1,99g/L	Risque CV variable
– Forme modérée	2,00 à 9,99g/L	Risque CV variable
– Forme sévère	10,00 à 19,99g/L	Risque de pancréatite aiguë
– Forme très sévère	> 20g/L	Risque de pancréatite aiguë

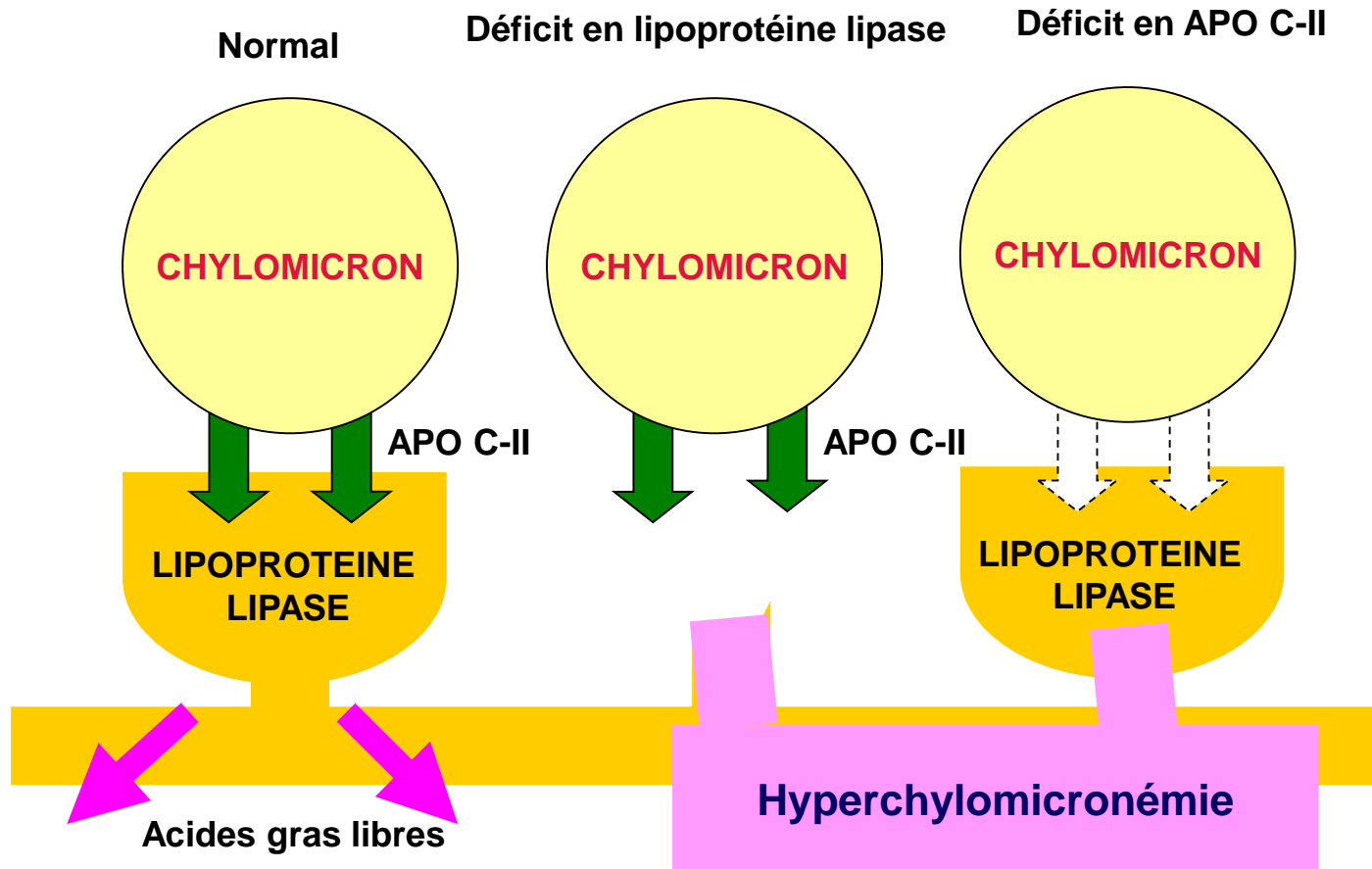
Hyperchylomicronémie

Correspond à une hypertriglycémie majeure liée à l'accumulation de chylomicrons (type I)

Chylomicrons normalement épurés en post-prandial

L'hyperchylomicronémie est associée à une accumulation de VLDL et de remnants → hyperlipidémie type V

Etiologies des hyperchylomicronémies



Anomalies génétiques impliquées

- **Lipoprotéine lipase (LPL)**

- Enzyme clé du métabolisme: tissu adipeux, cœur, muscles
- Activée par apo CII et l'apo A V
- Elle hydrolyse les TG des chylomicrons et VLDL à la surface endothéliale des capillaires → libération acides gras

Plus de 100 mutations décrites → ↓ activité LPL

Diagnostic en dosant **l'activité de la LPL post-héparinique**

Anomalies génétiques impliquées

- **Apo CII**

- Cofacteur facilitant la lipolyse intravasculaire
- Une dizaine de mutations rapportées

- **Apo AV**

- Récemment découverte
- souris KO → hyperTG
- L'apo AV facilite la lipolyse effectuée par la LPL
- Quelques familles décrites

Anomalies génétiques impliquées

- **GPI-HBPI**

- Nouvelle protéine découverte récemment
- Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1
- Protéine d'ancrage au niveau des cellules endothéliales
- Favorise l'interaction avec la LPL et potentialise la lipolyse

- **LMF1**

- protéine impliquée dans les déficits en LPL et en lipase hépatique

Diagnostic d'une hypertriglycémie

- Asymptomatique le plus souvent, dépistée lors d'un bilan
- Passe inaperçu sauf, après des écarts alimentaires ou facteurs secondaires

Xanthomes éruptifs

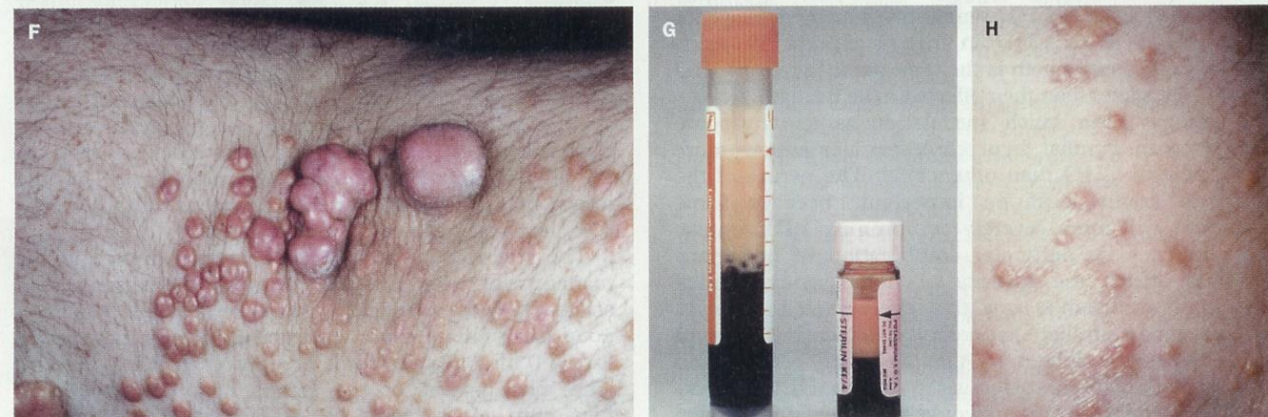
Xanthomatose éruptive

d'un halo rosé sur le tronc, extenseurs.

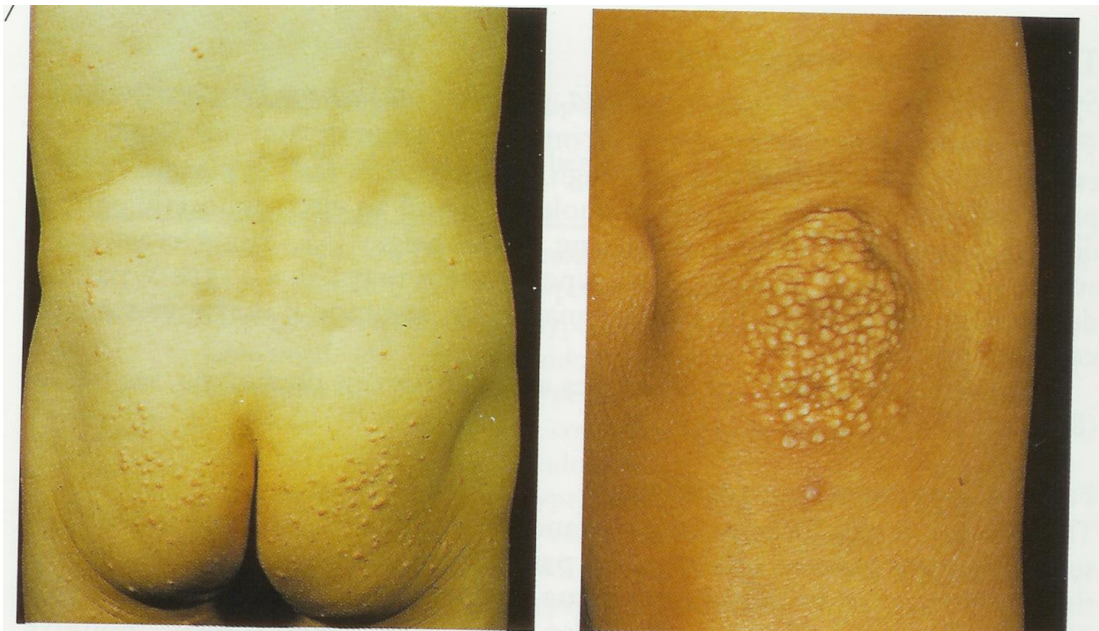
Prurit possible

FO: lipémie rétinienne

Sérum lactescent



Xanthomes éruptifs (type I)





Manifestations de l'hypertriglycémie sévère

Pancréatite aiguë récurrente

Douleurs abdominales post-prandiales

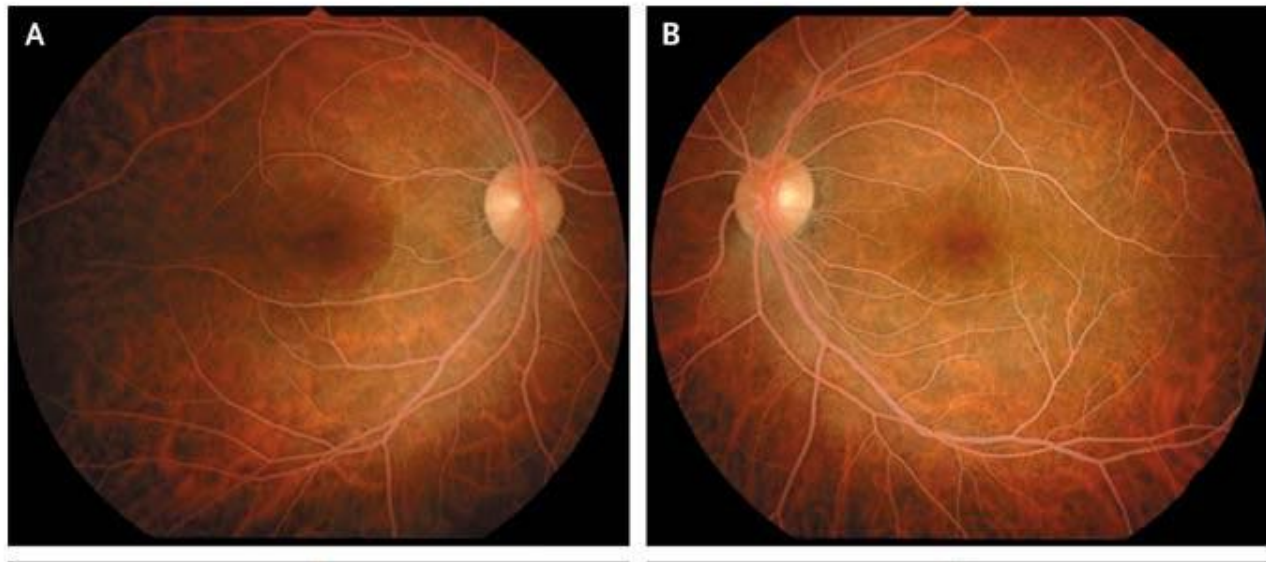
Risque de **pancréatite augmenté** si TG >10 g/l
majeur si TG >30g/L

Lipémie rétinienne

Hépatosplénomégalie

} Hyperchylomicronémie

Lipémie rétinienne



Hypertriglycémie modérée (1.50–1.99 g/L)

- Causes secondaires :
 - Obésité, diabète déséquilibré
 - Grossesse
 - Consommation d'alcool
 - Forte consommation d'hydrates de carbone (>60% du total calorique)
- Causes génétiques
- Médicaments

Médicaments hypertriglycéridemiants

Neuroleptiques atypiques
Béta-bloquants
Résines (Questran)
Estrogènes,
Glucocorticoïdes
Immuno-suppresseurs
Isotretinoïne
Anti-protéases
Tamoxifène
Thiazidiques

Eliminer dyslipidémie secondaire

- Interrogatoire +++
- Glycémie à jeun; HbA1C
- Protéinurie; créatininémie
- TSH
- Bilan hépatique

Hypertriglycémie avérée (2.0–5.0 g/L)

- Causes secondaires
- Hypertriglycémie familiale
- Hypertriglycémie polygénique
- Hyperlipidémie combinée familiale

Hypertriglycémie sévère (> 5.0 -10.0 g/L)

Association de causes :

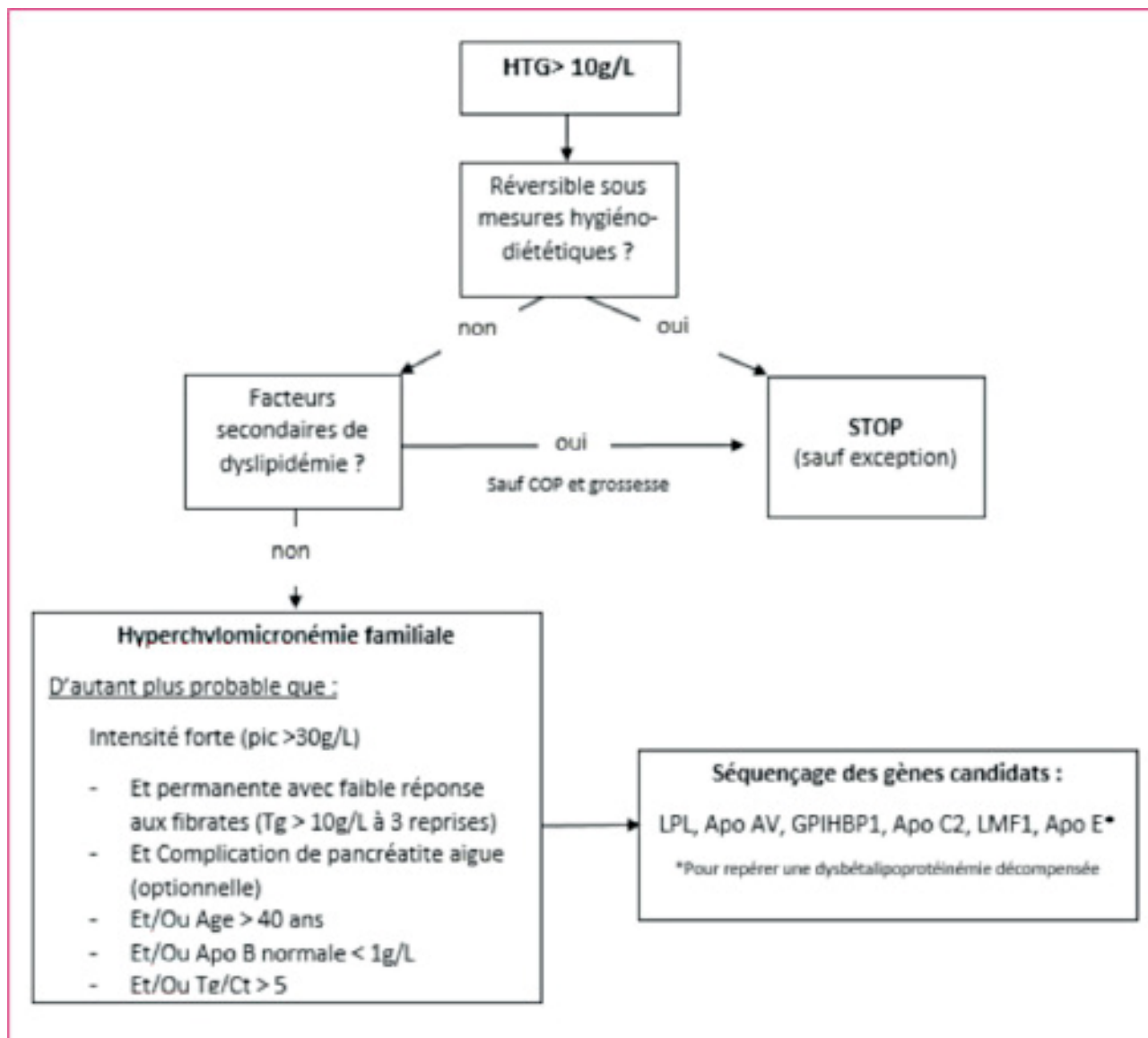
- Déficit en lipoprotéine lipase
- Déficit en apo C-II
- Autres causes génétiques
- Causes auto-immunes (rares+++)
- Hyperlipidémie combinée familiale

Éliminer une dyslipidémie combinée

Intérêt du dosage de l'apoB

- si ApoB < 1.0 g/L => élimine une dyslipidémie combinée
- Alternative = **non-HDL-Cs** = CT – (HDLc)
 - Cible < 1,3 g/L quand risque CV élevé
 - Cible < 1,0 g/L quand risque CV très élevé

Si Dyslipidémie combinée => évaluation du risque CV+++ :
score calcique coronaire



TRAITEMENTS DES HYPERTRIGLYCERIDEMIES

Si hyperchylomicronémie (type I ou V)

- diététique++: exclusion des graisses, huile TCM (avec AG à chaînes moyennes C < 12)
- Fibrates: fenofibrate, gemfibrozil (attention: CI en association aux statines)
- Acides gras Omega 3 à fortes doses: 2 à 3 g/j
- Nouveaux traitements: WAYLIVRA (volanesorsen) oligonucléotide anti-APOCIII ; anti-ANGPTL3

Si dyslipidémie combinée (IIb, IV)

- Privilégier la cible de LDL-C (non-HDL-C) à la cible de TG
- Statines en première intention
- Possibilité de rajouter du fenofibrate si TG > 2 g/L et risque cardiovasculaire ++
- Bénéfice des acides gras oméga 3 (EPA: 4 g/j dans étude REDUCE-IT) à confirmer

Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge

Février 2017

Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge -

Recommandation abrogée

Recommandation de bonne pratique - Mis en ligne le 06 déc. 2018

La recommandation de février 2017 présentant les modalités de prise en charge des principales dyslipidémies a été abrogée par décision du Collège de la HAS le 21 novembre 2018. Pour en savoir plus, [lire le communiqué de presse](#).



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en

& Diabetes
Metabolism

Diabetes & Metabolism 42 (2016) 398–408

Position Statement

Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults[☆]

Working group commissioned by the the French Society of Endocrinology (SFE) Francophone Society of Diabetes (SFD), The New French Society of Atherosclerosis (NSFA), S. Béliard^a, F. Bonnet^b, B. Bouhanick^c, E. Bruckert^d, B. Cariou^e, S. Charrière^f, V. Durlach^g, P. Moulin^{f,*}, R. Valéro^a, B. Vergès^{g,h}

^a Service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, hôpital de la Conception, CHU de Marseille, AP-HM, 13009 Marseille, France

^b Service d'endocrinologie-diabétologie, Inserm U1018, université Rennes 1, CHU de Rennes, Rennes, France

^c Pôle CVM, service d'HTA et thérapeutique, CHU Rangueil, université de Toulouse 3, 331059 Toulouse, France

^d Service d'endocrinologie, hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

^e Inserm UMR 1087, clinique d'endocrinologie, Institut du thorax, université de Nantes, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

^f Fédération d'endocrinologie, GHE, HCL, université de Lyon 1, Inserm UMR 1060 CARMEN, 69003 Lyon, France

^g Pôle thoracique cardiovasculaire et neurologique, hôpital Robert-Debré, 51092 Reims, France

^h Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, CHU de Dijon, INSERM LNC UMR 866, Université Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France

Received 11 July 2016; accepted 14 July 2016

Available online 20 September 2016

Quand prescrire un bilan lipidique (HAS)

EAL: cholestérol total, triglycérides, HDL-C mesurés et LDL-C calculé (formule de Friedwald quand $TG \leq 3.4$ g/L) ou mesuré

Après 12h de jeun (HAS), mais plvt possible non à jeun (NSFA/SFE/SFD)

- homme > 40 ans et femme > 50 ans (ou ménopausée) : évaluation risque CV
- lors de la prescription d'une pilule oestroprogestative (avec GAJ)
- **indépendamment de l'âge, un bilan lipidique est recommandé en cas**
 - de maladie CV (prévention secondaire)
 - d'HTA
 - de diabète
 - tabagisme
 - $IMC \geq 30$ kg/m² (ou tour de taille > 94 cm homme, > 80 cm femme)
 - insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min)
 - hérédité CV
 - antécédents familiaux de dyslipidémie
 - maladie auto-immune ou inflammatoire chronique

⇒ **si bilan lipidique normal: ne pas le répéter plus d'une fois tous les 3 ans (tous les ans chez les diabétiques)**



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2019) **00**, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES



2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Première étape: évaluer le risque CV

- **Privilégier les équations de risque : table SCORE * (HAS)**
(incluant HDL-C et adaptée à la France)

*ne pas utiliser en cas d'HTA sévère (>180/110 mm Hg), de diabète, d'hypercholestérolémie familiale ou d'insuffisance rénale chronique

- **Alternative = addition des facteurs de risque CV (NSFA/SFE/SFD)**

Age : ≥ 50 ans homme, ≥ 60 ans femme
Hérédité CV: ≤ 55 ans homme, ≤ 60 ans femme
Tabagisme actif ou sevré depuis < 3 ans
Hypertension artérielle
HDL-C ≤ 0.40 g/L
DT2 (ou DT1 si durée diabète >15 ans et âge >40 ans)
Insuffisance rénale chronique (DFG < 45 ml/min)

Faible risque: 0-1 FRCV
Risque modéré: 2 FRCV
Risque élevé: ≥ 3 FRCV

Low-risk regions of Europe

MEN

Smoker

Age

Smoker

Systolic blood pressure (mmHg)

180
160
140
120
180
160
140
120
180
160
140
120
180
160
140
120
180
160
140
120

4 5 6 7

4 5 6 7

40

4 5 6 7

Total cholesterol (mmol/L)

<3%

3-4%

6

5-

9%

≥10%

©ESC 2019

4 NIVEAUX DE RISQUE CV

Niveau de risque cardiovasculaire	
Faible	<ul style="list-style-type: none">– $0 \% \leq \text{SCORE} < 1 \%$– Ou : 0–1 FRCV
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none">– $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$– Ou : 2 FRCV– Diabète sans autre FRCV
Élevé	<ul style="list-style-type: none">– $5 \% \leq \text{SCORE} < 10 \%$– Ou : ≥ 3 FRCV– Diabète + 1 FRCV– DFG < 60 ml/min
Très élevé	<ul style="list-style-type: none">– $\text{SCORE} \geq 10 \%$– Prévention secondaire– Diabète + ≥ 2 FRCV ou atteinte d'un organe cible

2019 ESC/EAS Guidelines

Table 4 Cardiovascular risk categories

Very-high-risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.</p> <p>DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).</p> <p>Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</p> <p>FH with ASCVD or with another major risk factor.</p>
High-risk	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration ≥10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Moderate-risk	<p>Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE ≥1 % and <5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Low-risk	<p>Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

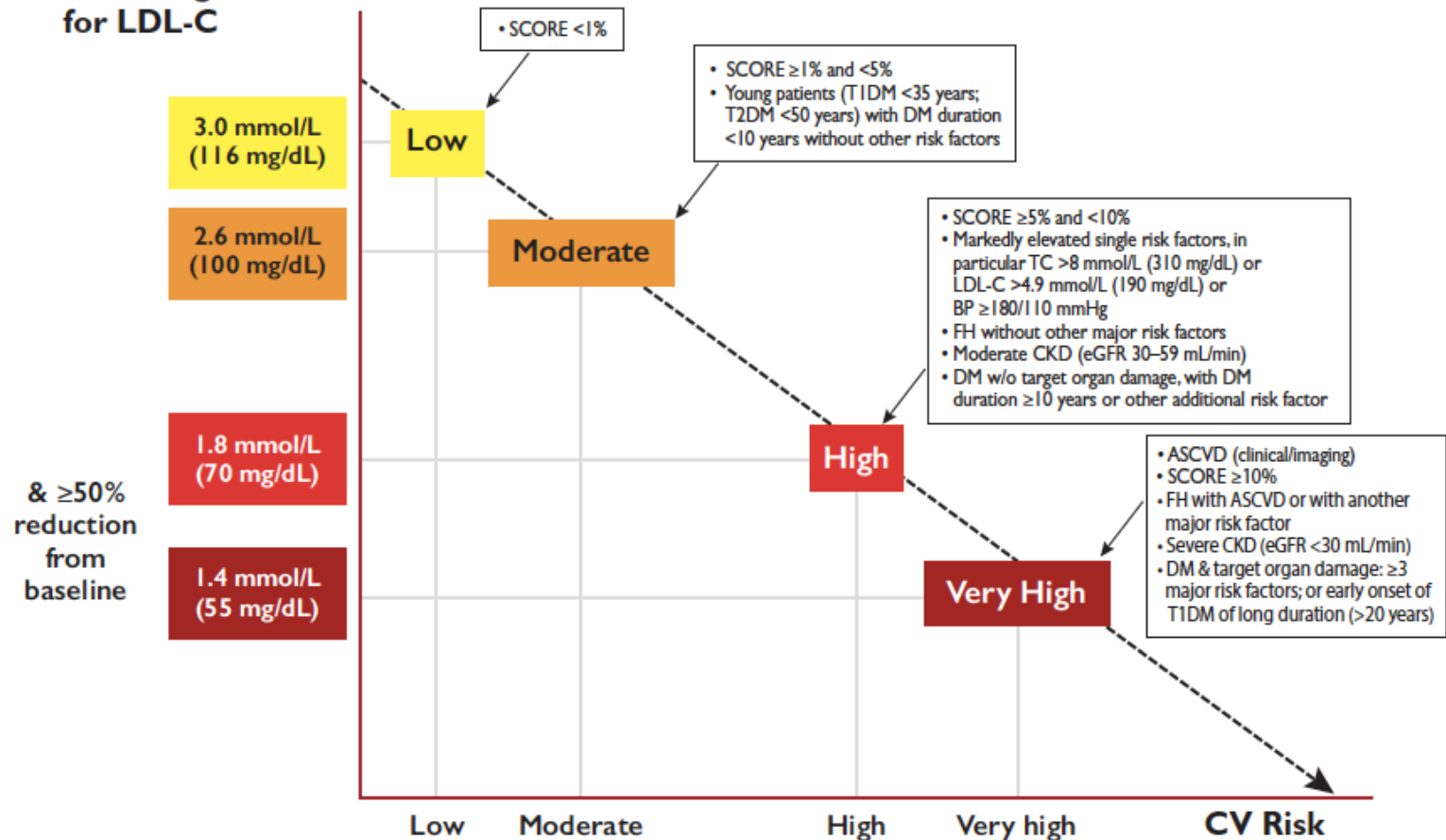
Objectifs et cibles de LDL-C chez les sujets âgés de 40 à 65 ans

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		+ Traitement hypolipémiant
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		+ Intensification du traitement hypolipémiant

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Treatment goal
for LDL-C



TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

1. STATINES EN PREMIERE INTENTION +++

- Adapter la dose initiale en fonction de la cible de LDL-C et du % de réduction à atteindre
- Privilégier atorvastatine ou simvastatine en 1^{ère} intention (autres statines si intolérance)
- Augmenter statines à la dose maximale tolérée si l'objectif n'est pas atteint

Intensité faible	Intensité modérée	Intensité élevée
↓ LDLc < 30 %	30 % < ↓ LDLc < 50 %	↓ LDLc > 50 %
– Fluvastatine 20–40 mg	– Atorvastatine 10–20 mg	– Atorvastatine 40–80 mg
– Pravastatine 10–20 mg	– Fluvastatine 80 mg	– Rosuvastatine 20 mg
– Simvastatine 10 mg	– Pravastatine 40 mg	
	– Simvastatine 20–40 mg	
	– Rosuvastatine 5–10 mg	

2. Si cible de LDL-C non atteinte sous statines à dose maximale tolérée

- Bithérapie avec de l'ézetimibe (voire de la cholestyramine: Questran*)
- Remboursement des Ac anti-PCSK9 limité pour l'instant (HF sévères et prévention secondaire)

3. Si intolérance ou contre-indication aux statines

Ezetimibe (voire cholestyramine: Questran*)

CONSIDERATIONS GENERALES

- Education thérapeutique
 - Entretien motivationnel
 - Décision partagée
 - Alliance thérapeutique...

=> Favoriser l'adhérence au traitement++

- **Suivi de l'efficacité du traitement**
 - EAL entre 8 & 12 semaines si risque élevé ou très élevé
 - EAL entre 12 & 24 semaines si risque modéré ou faible
 - Evaluer la compliance+++ (RHD & médicaments)
 - Valider la « réponse thérapeutique insuffisante » avant l'intensification du traitement

SUIVI DU TRAITEMENT: ENZYMES HEPATIQUES

- Mesure systématique des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)
 - Avant le traitement
 - 8 semaines après le début du traitement ou après toute augmentation de posologie
 - Puis annuel si $< 3x N$
- Si enzymes $< 3x N$
 - Poursuivre le traitement
 - Contrôler à 4-6 semaines
- Si enzymes $\geq 3x N$
 - Arrêt ou baisse posologie de la statines
 - Contrôle à 4-6 semaines

SUIVI DU TRAITEMENT: ENZYMES MUSCULAIRES

- Pas de dosage des CPK systématique avant de débuter les statines
- Pas de surveillance systématique des CPK après l'instauration des statines
 - Surveillance si myalgies
 - Si $CPK < 5 \times N$: poursuivre le traitement
 - Si $CPK > 5 \times N$ arrêt statine, contrôle fonction rénale et surveillance baisse des CPK

CAS DU SUJET ÂGÉ

► Sujet âgé

Quel que soit l'âge, des conseils diététiques et l'activité physique sont à promouvoir.

→ En prévention primaire :

- chez les sujets de 65 à 80 ans, l'instauration d'un traitement par statine est recommandée si nécessaire, comme chez les patients plus jeunes ;
- chez les sujets de plus de 80 ans, en l'absence de données, l'instauration d'un traitement n'est pas recommandée. Cependant, certains critères tels que le cumul des facteurs de RCV et l'absence de pathologie grave réduisant l'espérance de vie permettent la poursuite du traitement lorsqu'il est bien toléré ;
- il est recommandé d'avoir une discussion avec ces patients qui pourraient être traités en prévention primaire sur les risques et les bénéfices du traitement par statine afin qu'ils puissent prendre une décision au sujet de la prise de statines sur le long terme ;

→ En prévention secondaire, les règles générales de prise en charge s'appliquent hormis fragilité majeure ou espérance de vie limitée.